

JP 2006-500424 A 2006.1.5

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-500424

(P2006-500424A)

(43) 公表日 平成18年1月5日 (2006.1.5)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 61 K 9/107 (2006.01)	A 61 K 9/107	4 C 0 7 6
A 61 K 8/06 (2006.01)	A 61 K 7/00 N	4 C 0 8 3
B 01 F 17/14 (2006.01)	B 01 F 17/14	4 D 0 7 7
B 01 F 17/42 (2006.01)	B 01 F 17/42	
B 01 F 17/56 (2006.01)	B 01 F 17/56	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 24 頁)

(21) 出願番号 特願2004-539927 (P2004-539927)  
 (36) (22) 出願日 平成15年9月23日 (2003.9.23)  
 (35) 翻訳文提出日 平成17年3月24日 (2005.3.24)  
 (36) 国際出願番号 PCT/US2003/030320  
 (37) 国際公開番号 W02004/028677  
 (38) 国際公開日 平成18年4月8日 (2004.4.8)  
 (31) 優先権主張番号 10/253,572  
 (32) 優先日 平成14年9月24日 (2002.9.24)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

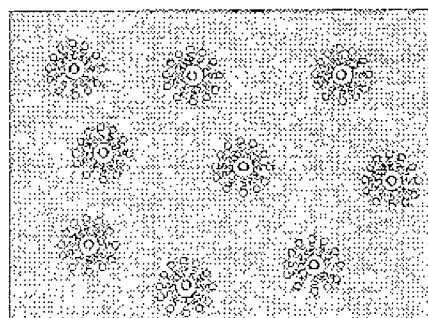
(71) 出願人 500558686  
 シアロックス インコーポレイテッド  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92  
 612-1310 アーヴィン マイケル  
 ソン ドライヴ 2400  
 (74) 代理人 100082005  
 弁理士 熊倉 領男  
 (74) 代理人 100084009  
 弁理士 小川 信夫  
 (74) 代理人 100084663  
 弁理士 福田 篤  
 (74) 代理人 100093300  
 弁理士 浅井 賢治  
 (74) 代理人 100114007  
 弁理士 平山 孝二

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 非フッ化界面活性剤を有するペルフルオロカーボンエマルジョン

## (57) 【要約】

安定性 F C エマルジョンを記載する。本発明の F C エマルジョンは、連続 F C 不混和性親水性液相及び連続相内に液体粒子として懸濁された F C を含む分散相を含む。エマルジョンは、更に、乳化剤及び安定化剤を含む。本発明の安定化剤により、F C 液体粒子が連続相内を移動する能力が低減される。本発明は、また、F C エマルジョンを製造する方法を提供する。その方法は、F C 不混和性親水性液体及び図形乳化剤の混合を、乳化剤の相転移温度より高く、及び、F C 不混和性親水性液体の沸点より低い温度での攪拌により行う工程；及び F C を工程 (a) の混合物に添加し、及び、高温で攪拌して、F C の液体粒子を F C 不混和性親水性液体中に分散させて、F C エマルジョンを形成する工程を含む。本発明は、また、図形乳化剤を必要としない、F C エマルジョンを製造する別の方法を提供する。その方法は、F C 不混和性親水性液体及び乳化剤を混合して、第 1 混合物を形成する工程；安定化剤を第 1 混合物と混合して、第 2 混合物を形成する工程；及び F C を第 2 混合物と混合して、F C の液体粒子を F C 不混和性親水性液体中に分散させる



□ continuous phase (aqueous)  
 ○ dispersed phase (perfluorocarbon)  
 ? emulsifying agent (surfactant)

(2)

JP 2006-500424 A 2006.1.5

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

連続フルオロカーボン（F C）不混和性親水性液相：及び連続相内に液体粒子として懸濁された F C を含む分散相を含む F C エマルジョンであって、エマルジョンが、更に、乳化剤及び安定化剤を含み、安定化剤により、F C 液体粒子が連続相内を移動する能力が低減されている F C エマルジョン。

## 【請求項 2】

F C 不混和性親水性液体が、水溶液である請求項 1 に記載の F C エマルジョン。

## 【請求項 3】

F C の量が、約 2 ～約 9 0 %（w t / w t）の範囲内、好ましくは、約 1 0 ～約 7 0 %（w t / w t）の範囲内にある請求項 1 又は 2 に記載の F C エマルジョン。

## 【請求項 4】

F C が、直鎖状、分枝状又は環状のフッ化炭化水素化合物、それらの誘導体及び混合物からなる群より選ばれる請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の F C エマルジョン。

## 【請求項 5】

F C が、フッ素に加えて、ハロゲンにより置換されている請求項 4 に記載の F C エマルジョン。

## 【請求項 6】

ハロゲンが、B r、C l 及び I からなる群より選ばれる請求項 5 に記載の F C エマルジョン。

## 【請求項 7】

F C が、臭化ペルフルオロオクチル又はヨウ化ペルフルオロオクチルである請求項 6 に記載の F C エマルジョン。

## 【請求項 8】

F C が、ペルフルオロ化フルオロカーボン（P F C）である請求項 4 に記載の F C エマルジョン。

## 【請求項 9】

P F C が、C<sub>6-9</sub>、ペルフルオロアルカン、ペルフルオロペルヒドロフルオラントレン、ペルフルオロデカリン、ペルフルオロペルヒドロフェナントレン、ビス（ペルフルオールヘキシル）-1，2-エテン、ペルフルオロー-1，3-ジメチルシクロヘキサン、ペルフルオロメチルデカリン、ペルフルオロイソプロピルデカリン、ペルフルオロジキシルメタンとペルフルオロジキシルエタンとの混合物、及びペルフルオロペルヒドロフェナントレンとペルフルオロ n-ブチルデカリンとの混合物からなる群より選ばれる請求項 8 に記載の F C エマルジョン。

## 【請求項 10】

乳化剤が、非フッ化化合物である請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の F C エマルジョン。

## 【請求項 11】

乳化剤が、エチレンオキシドとプロピレンオキシドとのブロックコポリマー、リン脂質、及びソルビタンの脂肪酸エステル、のポリオキシエチレン誘導体からなる群より選ばれる請求項 10 に記載の F C エマルジョン。

## 【請求項 12】

リン脂質が、水素化されている請求項 11 に記載の F C エマルジョン。

## 【請求項 13】

水素化リン脂質が、水素化ホスファチジルコリン、リゾホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、ホスファノリピド、ホスファチジン酸及びそれらの混合物からなる群より選ばれる請求項 12 に記載の F C エマルジョン。

## 【請求項 14】

乳化剤が、ポリオキシエチレン 2 0 ソルビタンモノステアレート（ポリソルベート 6 0）

20

30

40

50

(3)

JP 2006-500424 A 2006.1.5

)である請求項11に記載のFCエマルジョン。

【請求項15】

エチレンオキシドとプロピレンオキシドとのブロックコポリマーが、平均分子量が7680～9510であり、及び、オキシエチレンの質量%が81%である、エチレンとプロピレンオキシドとのトリブロックコポリマー（ボロキサマー188又はブルロニックF68）である請求項11に記載のFCエマルジョン。

【請求項16】

乳化剤の量が、約1～約15%（wt/wt）の範囲内、好ましくは、約3～約7%（wt/wt）の範囲内にある請求項1～15のいずれか1項に記載のFCエマルジョン。

【請求項17】

安定化剤が、セチルアルコール、ステアリルアルコール、ベヘニルアルコール、ステアリン酸グリセリル、ポリオキシエチル化脂肪酸（PEG-75ステアレート）、セチルアルコールのポリエチレングリコールエーテル（セテス-20）、ステアリルアルコールのポリエチレングリコールエーテル（ステアレス-20）、水素化ホスホチジルコリン及びそれらの混合物からなる群より選ばれる請求項1～16のいずれか1項に記載のFCエマルジョン。

【請求項18】

安定化剤の量が、約0.05～約20%（wt/wt）の範囲内、好ましくは、約0.5～約5%（wt/wt）の範囲内にある請求項17に記載のFCエマルジョン。

【請求項19】

安定化剤及び乳化剤の双方が、水素化ホスホチジルコリンである請求項1～18のいずれか1項に記載のFCエマルジョン。

【請求項20】

連続相が、更に、増粘剤を含む請求項1～19のいずれか1項に記載のFCエマルジョン。

【請求項21】

増粘剤が、カルボン酸ポリマー、ポリアクリルアミド、ポリサッカライド及びガムからなる群より選ばれる請求項20に記載のFCエマルジョン。

【請求項22】

カルボン酸ポリマーが、スクロース又はペンタエリトリールのアリルエーテルで架橋された、アクリル酸のホモポリマー（カルボマー）又はスクロース又はペンタエリトリールのアリルエーテルで架橋された、アクリル酸又はメタクリル酸のモノマー1種又は2種以上とC<sub>10-30</sub>アルキルアクリレートとのコポリマー（アクリレート/C<sub>10-30</sub>アルキルアクリレートクロスポリマー）である請求項21に記載のFCエマルジョン。

【請求項23】

ポリサッカライドが、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルヒドロキシエチルセルロース、微結晶性セルロース、セチルヒドロキシエチルセルロース、ヒアルロン酸、キトサン、デキストラン及びそれらの誘導体からなる群より選ばれる請求項21に記載のFCエマルジョン。

【請求項24】

ガムが、寒天、ゼラチン、グアーガム及びアルギンからなる群より選ばれる請求項21に記載のFCエマルジョン。

【請求項25】

ガスをガス消耗環境へデリバリーするためのガスデリバリー剤であって、該剤が、請求項1～24のいずれか1項に記載のFCエマルジョンを含み、FCエマルジョンが、ガスで飽和されているガスデリバリー剤。

【請求項26】

FCエマルジョンが、ガスで過飽和されている請求項25に記載のガスデリバリー剤。

【請求項27】

ガスが酸素である請求項26に記載のガスデリバリー剤。

(4)

JP 2006-500424 A 2006.1.5

## 【請求項 2 8】

エマルジョン中の酸素濃度が、F Cエマルジョン1 m lあたりの酸素（S T P）で少なくとも約0. 3 m l、好ましくは、F Cエマルジョン1 m lあたりの酸素で少なくとも約2 m lである請求項 2 7に記載の酸素デリバリー剤。

## 【請求項 2 9】

エマルジョン中の酸素分圧が、少なくとも約7 6 0 m m H g、好ましくは、約1 0, 0 0 0 m m H gである請求項 2 7又は2 8に記載の酸素デリバリー剤。

## 【請求項 3 0】

ガスデリバリー剤からのガスの分離を防止する加圧容器に入れられた、請求項 2 5～2 9のいずれか1項に記載のガスデリバリー剤を含む化粧品又は治療薬。

19

## 【請求項 3 1】

F Cエマルジョンを製造する方法であって、

(a) F C不混和性親水性液体及び乳化剤を混合して、第1混合物を形成する工程；

(b) 安定化剤を第1混合物と混合して、第2混合物を形成する工程；及び

(c) F Cを第2混合物と混合して、F Cの液体粒子をF C不混和性親水性液体中に分散させるための第3混合物を形成し、及び、F Cエマルジョンを形成する工程  
を含み、安定化剤により、液体粒子がF Cエマルジョンの連続相内を移動する能力が低減されている方法。

## 【請求項 3 2】

工程(c)が、更に、配合物添加剤をF C不混和性親水性液体中に混合することを含む  
請求項 3 1に記載の方法。

20

## 【請求項 3 3】

配合物添加剤が、増粘剤、防腐剤、保湿剤、皮膚軟化剤、着色剤、p H調整剤、緩衝剤、テクスチャー強化化合物、日焼け防止剤、酸化防止剤、キレート化剤、香料、香味料、加工助剤、及び他の生物活性又は不活性化化粧品及び医薬成分からなる群より選ばれる請求項 3 2に記載の方法。

## 【請求項 3 4】

ガスデリバリー剤を製造する方法であって、

(a) 請求項 1～2 4のいずれか1項に記載のF Cエマルジョンを提供する工程；及び

(b) F Cエマルジョンを、該エマルジョンを所定の程度までガス化するのに十分な条  
件下でガスに暴露する工程  
を含む方法。

30

## 【請求項 3 5】

暴露工程が、エマルジョンを大気圧下でガスに暴露することを含む請求項 3 4に記載の方法。

## 【請求項 3 6】

暴露工程が、エマルジョンを大気圧より高い圧力下でガスに暴露することを含む請求項 3 4に記載の方法。

## 【請求項 3 7】

ガスが酸素であり、及び、エマルジョンが1 8 0 p s iの下で酸素に暴露される請求項 4 0  
3 6に記載の方法。

40

## 【請求項 3 8】

フルオロカーボン（F C）エマルジョンを製造する方法であって、

(a) F C不混和性親水性液体及び固形乳化剤の混合を、乳化剤の相転移温度より高く、及び、F C不混和性親水性液体の沸点より低い温度での攪拌により行う工程；及び

(b) F Cを工程(a)の混合物に添加し、及び、高温で攪拌して、F Cの液体粒子をF C不混和性親水性液体中に分散させ、及び、F Cエマルジョンを形成する工程  
を含む方法。

## 【請求項 3 9】

高温が、約4 0～約9 0℃の範囲内にある請求項 3 8に記載の方法。

50

(5)

JP 2006-500424 A 2006.1.5

## 【請求項 4 0】

更に、得られたエマルジョンを冷却する工程を含む請求項 3 8 又は 3 9 に記載の方法。

## 【請求項 4 1】

エマルジョンが、少なくとも約 4 0℃まで冷却される請求項 4 0 に記載の方法。

## 【請求項 4 2】

更に、エマルジョンを処理して、F C 液体粒子のサイズを低減する工程を含む請求項 3 8 ～ 4 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 4 3】

処理工程が均質化を含む請求項 4 2 に記載の方法。

## 【請求項 4 4】

工程 (a) が、更に、配合物添加剤を F C 不混和性親水性液体中に混合することを含む請求項 3 8 ～ 4 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 4 5】

配合物添加剤が、増粘剤、防腐剤、保湿剤、皮膚軟化剤、着色剤、p H 調整剤、緩衝剤、テクスチャー強化化合物、日焼け防止剤、酸化防止剤、キレート化剤、香料、香味料、加工助剤、及び他の生物活性又は不活性化性及び医薬成分からなる群より選ばれる請求項 4 4 に記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【発明の詳細な説明】

## 【0 0 0 1】

本発明は、一般に、ガス過飽和可能な安定性エマルジョン、それらの製造方法及び使用に関する。具体的には、本発明は、非フッ化乳化剤及び安定化剤を用いて製造される安定性フルオロカーボンエマルジョン及び従来の混合装置を利用するそれらの製造方法に関する。

フルオロカーボン（フッ素置換炭化水素）及びペルフルオロカーボン（全ての水素原子がフッ素で置換されているフルオロカーボン）には、生物医学的分野において多くの用途があり、これは、それらのユニークな化学的及び生物学的特性による。これらの化合物は、透明無色で、臭気が少なく、不燃性で、生物適合性であり、及び反応性が低い。また、それらは、単位容量あたりで、酸素、二酸化炭素及び空気を含むガスをそれらの中に多量に溶解し得る (WO 96/40057)。従って、フルオロカーボン (F C) 及びペルフルオロカーボン (P F C) は、酸素が器官及び組織に供給されなければならない用途においてキャ

リヤとして首尾良く使用されている。

例えば、P F C での液体循環 (ventilation) により、急速に及び効率的に、呼吸窮迫症候群に罹患した子羊において、動脈血の酸素及び二酸化炭素ガス圧が、通常の物理的値まで戻されることが証明されている (H.-J. Lehmler et al., *Chemtech*, 1999, v. 29, No. 10, 7-12)。P F C の水性エマルジョンは、人工血液代用物質として又は移植されるべき臓器の保護用還流液体として研究されている (GB 1,549,038)。いくつかの F C 血液代用物質、例えば F L U O S O L (登録商標) (グリーンクロス社、大阪、日本) 及び O X Y G E N T (登録商標) (Alliance Pharmaceutical Corp., San Diego, CA) が臨床的に評価されている。酸素化 F C エマルジョンを含む合成脳脊髄液を使用して、酸素を虚血性

## 【0 0 0 2】

F C の組成物は、また、創傷、例えば火傷の治療に使用することができ、US-A-4,366,169 に記載されているとおりである。その特許明細書には、創傷を、直接的に、又はドレーシング、例えばスポンジ、ガーゼ、気泡、分散体又はゲルを介して間接的に、液体フルオロカーボンと接触させることが教示されている。近年、化粧品及び皮膚学において F C エマルジョンを適用することが提案されている。酸素を皮膚へデリバリーすることにより、F C エマルジョンが、皮膚の新陳代謝を改善し得、皮膚の老化を遅らせ得、及び皮膚を有害な環境作用から保護し得るとされる (Oxynoid, O. E. et al., *Art. Cells, Blood Sub.*, and *Immob. Biotech.*, 1994, 22(4), 1331-1336)。

10

20

30

40

50

(6)

JP 2006-500424 A 2006.1.5

フルオロカーボン、疎水性が非常に高く、及び湿潤器官又は水性系に混和性でない。従って、典型的には、FC及びPFCは、水性エマルジョン、分散体及びゲルの形態で使用される。FCエマルジョン、分散体及びゲルの安定性は、それらの生物医学的用途において重要な点である (US-A-6,133,919)。

フルオロカーボンエマルジョンの分散相は、生物医学的用途に適する安定性粒子サイズを有している必要がある。現在のエマルジョンの欠点の1つは、それらの安定性が低いことである。商業的に入手可能なフルオロカーボンエマルジョン、例えばFLUOSOLの粒子サイズは、例えば、それが、凍結状態で凍結及び貯蔵される場合にのみ保持することができる。凍結エマルジョンは、その後、解凍され、及び使用前に別の溶液と混合される。これらの貯蔵要件により、そのようなフルオロカーボンエマルジョンの適用の分野が非常に制限される。より安定性の高いフルオロカーボンエマルジョンが開発されているが、冷凍なしに及びその用途のための種々の包装形態、例えば局所用物質(topical)、スプレー及び軟膏で長期的に貯蔵するのに十分安定性であるフルオロカーボンエマルジョンが望まれる。

#### [0003]

フルオロカーボン、水と不混和性の油状物質であり、及び従って、水中フルオロカーボンエマルジョンが、一般に、乳化剤、例えばレシチン及び／又はポリキサーマー、例えばPluronic-F-68を用いて、フルオロカーボンを分散させ及びエマルジョンを安定化させることにより製造される。しかしながら、最も一般的な乳化剤は、フルオロカーボンに対する親和性が低い。

安定性FCエマルジョンを製造する数種の方法が、研究者により研究されている。1つのアプローチには、連続相内に、直径0.3  $\mu\text{m}$ 未満、好ましくは直径20～200 nmの非常に小さなFC液体粒子(droplet)を分散させることが包含される。このアプローチは、血液代用用途において特に有利であり、なぜなら、大きな液体粒子サイズを有するエマルジョンは、静脈内で使用するには危険を伴い得るからである (GB 1,549,038; US-A-4,865,836)。しかしながら、より大きな液体粒子中に溶解されるガスは、より延長された時間にわたり放出され得るので、より大きなFC液体粒子を含む安定性エマルジョンが、局所適用における最大治療効果を達成するために望まれる。

界面活性剤(又は乳化剤)を使用して、各分散PFC又はFC液体粒子を囲む界面活性剤分子の静電及び立体反発力により分散された液体粒子を安定化させることが可能である。例えば、US-A-4,569,784及びUS-A-4,879,062には、10% (w/w) までの乳化剤を含むFCの安定性ゲルが記載されている。FCゲルは、FCエマルジョンを製造する工程、FCエマルジョンを高遠心分離により濃縮する工程及び過剰な液体を分離処理により除去する工程を含む多段階手段により製造される。この方法においては、使用される界面活性剤のタイプ及び量が、それが有効な乳化を提供する限り厳格なものとはされていない。しかしながら、この方法には、複合多段階手段が包含され、及び水中にフルオロカーボンを効率的に分散するための高圧均質化又は音波誘導キャビテーションが必要とされる。

#### [0004]

フルオロカーボンエマルジョンの安定性を改善する他のアプローチは、より効率的な界面活性剤、例えばフッ素親和性(Fluorophilic)であるものを開発することである。フッ化界面活性剤は、FCエマルジョンの安定性を改善することが示されている (US-A-6,113,919)。しかしながら、このクラスの界面活性剤は、環境的な影響が負であり、それにより、数種の先の商業的に入手可能なフッ化界面活性剤が使用中止となる。

US-A-5,573,757及びUS-A-6,113,919では、入手可能な界面活性剤系の更なる改善に焦点が向けられている。安定性FCエマルジョンは、分散液体粒子を囲むことによるエマルジョンの安定化に関連して一緒に作用する界面活性剤とフッ素親和性/脂肪親和性化合物との組み合わせを利用すること、及びそれらの一体化(coalescence)を防止することにより製造される。しかしながら、そのようなフッ化化合物に関連する環境的見地から、近年においては、それらの使用及び入手性が非常に制限されている。

他の方法は、マイクロエマルジョンを製造すること、即ち、それら自身が自発的に分散

(7)

JP 2006-500424 A 2006.1.5

系へとなる化合物の製造である (US-A-3,778,381; FR A 2 515 198)。マイクロエマルジョンは、熱力学的に安定性であるが、それらの配合物中に相当量の界面活性剤を必要とし、それにより、医薬用途に対する生物不適合性がもたらされ得る。Cecutti et al., Eur. J. Med. Chem., 24, 485-492 (1989)に記載されるマイクロエマルジョンの例においては、分散相が、それ自体、全体的に、混合炭化水素/フルオロカーボン分子で構成される。熱力学的に安定性のマイクロエマルジョンは、破壊されると、マイルドな撹拌により元の状態となり得る。US-A-4,722,904には、2種の界面活性剤の系を含むPFCマイクロエマルジョンが教示されており、その第1界面活性剤は、非イオン性及び水溶性であり、及び第2界面活性剤は、屈折性であり及び水-第1界面活性剤ゲルを無秩序にするのに十分な量で存在する。しかしながら、そのようなマイクロエマルジョンが生物医学的及び化粧品用途に適するか否かは不明である。現在まで、PFCマイクロエマルジョンは、血液ガス分析の質制御及び/又はキャリブレーションのための関連液体(reference liquid)としてのみ使用されており (US-A-4,151,108及びUS-A-4,722,904) 及びそれらの静脈内使用についての安全性に疑問が残る (US-A-6,113,919)。

【0005】

US-A-5,637,318には、少なくとも3つのリン脂質分子層により囲まれたFCを含む非対称薄板状会合体のエマルジョンを含む外皮用剤が記載されている。外皮用剤は、超音波破砕機を用いて製造され、及び、エマルジョンの安定性は、薄板状会合体のサイズを50～1000 nmに制限し、平均直径を244 nmとすることにより達成される。

従って、多くの従来のFCエマルジョン、分散体及びゲルは、高圧装置又は超音波を利用して、エマルジョンを形成し、及び遠心分離による更なる濃縮が必要とされる多段階複合方法により製造される。他のFCエマルジョンは、数種の環境問題を引き起こすフッ化界面活性剤を用いて又は今日まで生物医学用途において使用されてきていないマイクロエマルジョンを形成することにより安定化される。更に他のグループのFCエマルジョンでは、FC液体粒子のサイズが制限され、及び、局所適用において最適の治療効果が得られない。

従来のFCエマルジョン及びそれらの製造方法における上記欠点の観点から、本発明の目的は、非フッ化乳化剤を用いて安定性FCエマルジョンを提供することである。本発明の目的は、また、従来の混合装置を利用することにより安定性FCエマルジョン及びゲルを製造するための単純で低エネルギーの方法を提供することである。本発明の更なる目的は、広範な範囲のFC液体粒子サイズを有する安定性FCエマルジョンの製造を可能にする方法を提供することである。

【0006】

これらの及び他の目的は、本発明において、FC液体粒子が連続相内を移動する能力を低減する安定化剤を用いることにより達成される。従来どおり、FCエマルジョンの安定化は、分散FC液体粒子のサイズを低減することにより及び/又は表面張力を低減するフルオロカーボン液体粒子を囲む界面活性剤を選択し、及び液体粒子間の静電又は立体反発力を引き起こし、それらの一体化を抑制することによるいずれかにより行われる。本発明は、一方で、FCエマルジョンを安定化するが、これは、更に、分散FC液体粒子が連続相内を移動する能力を低減することによる。この結果は、連続相の物理的特性を変化させる安定化剤、乳化剤を用いることを含む数種の手段、及び高度に安定化されたフルオロカーボンエマルジョンを生じるエマルジョンの製造方法により達成される。

従って、本発明のある態様は、連続フルオロカーボン (FC) 不混和性親水性液相; 及び連続相内に液体粒子として懸濁されたFCを含む分散相を含むFCエマルジョンであって、エマルジョンが、更に、乳化剤及び安定化剤を含み、安定化剤により、FC液体粒子が連続相内を移動する能力が低減されているFCエマルジョンに関する。

FCは、線状、分枝状又は環状フッ化炭化水素化合物、それらの誘導体及び混合物からなる群より選ばれ得る。FCは、PFCであってもよい。ある実施態様においては、PFCは、ペルフルオロデカリンである。PFCは、また、例えば、臭素又はヨウ素で置換されており、置換されている場合、ペルフルオロカーボンは、臭化ペルフルオロオク

(8)

JP 2006-500424 A 2006.1.5

チル又はヨウ化ペルフルオロオクチルであってもよい。

#### 【0007】

安定化剤は、セチルアルコール、ステアリルアルコール、バヘニルアルコール、ステアリン酸グリセリル、ポリオキシエチル化脂肪酸（PEG-75ステアレート）、セチルアルコールのポリエチレングリコールエーテル（セテス-20）、ステアリルアルコールのポリエチレングリコールエーテル（ステアレス-20）、水素化ホスホチジルコリン及びそれらの混合物からなる群より選ばれ得る。安定化剤の量は、約0.05～約10%（w/w）の範囲内であってもよい。他の実施態様においては、安定化剤及び乳化剤の双方が、水素化ホスホチジルコリンである。

本発明の連続FC不混和性親水性液体相は、更に、エマルジョンの粘度を増加させるための増粘剤を含んでいてもよい。ある実施態様においては、増粘剤は、カルボン酸ポリマー、ポリアクリルアミド、ポリサッカライド及びガムからなる群より選ばれる。

本発明の他の態様は、FCエマルジョンの製造方法に関する。その方法は、

（a）FC不混和性親水性液体及び固形乳化剤の混合を、乳化剤の相転移温度より高く、及び、FC不混和性親水性液体の沸点より低い温度での撹拌により行う工程；及び

（b）FCを工程（a）の混合物に添加し、及び、高温で撹拌して、FCの液体粒子をFC不混和性親水性液体中に分散させ、及び、FCエマルジョンを形成する工程を含む。

#### 【0008】

本発明のFC不混和性親水性液体は、グリセリン、水溶液、又は親水性であり及びFCと混和性でない他の液体であってもよい。水溶液は、安定化剤、保湿剤又は最終エマルジョンに所望の特性を提供し得る他の添加剤を含む、水中に溶解性又は分散性の成分及び水を含む溶液又は水である。

好ましくは、乳化剤は、非フッ化化合物である。ある実施態様では、非フッ化乳化剤は、水素化リン脂質である。水素化リン脂質は、水素化ホスファチジルコリン、リゾホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジイノシトール、ホスファノリピド(phosphanolipid)、ホスファチジン酸及びそれらの混合物からなる群より選ばれ得る。

高温は、約40～約90℃の範囲内にある。上記方法は、更に、得られたエマルジョンを冷却して、粘性溶液又はゲルを形成する工程を含んでいてもよい。

本発明は、また、FCエマルジョンを製造するための他の方法を提供し、その方法は、固形乳化剤を必要としない。その方法は、

（a）FC不混和性親水性液体及び乳化剤を混合して、第1混合物を形成する工程；

（b）安定化剤を第1混合物と混合して、第2混合物を形成する工程；及び

（c）FCを第2混合物と混合して、FCの液体粒子をFC不混和性親水性液体中に分散させるための第3混合物を形成し、及び、FCエマルジョンを形成する工程を含み、安定化剤により、液体粒子がFCエマルジョンの連続相内を移動する能力が低減されている。

#### 【0009】

本発明の更なる態様は、酸素を酸素消費環境にデリバリーするための酸素デリバリー剤(oxygen delivery agent)に関する。その剤は、上記FCエマルジョンを含み、ここで、FCエマルジョンは、酸素で飽和又は過飽和される。ある実施態様においては、酸素デリバリー剤は、FCエマルジョン1mlあたりで標準温度及び圧力(STP)で、少なくとも1mlの酸素を含む。

本発明は、また、酸素デリバリー剤を製造する方法を提供する。その方法は、

（a）上記FCエマルジョンを提供する工程；及び

（b）FCエマルジョンを、エマルジョンを所定の程度まで酸素化するのに十分な条件下で酸素に暴露する工程を含む。

エマルジョンは、それを、酸素ガスに対して、大気圧下で又は高压（大気圧より高い圧

(9)

JP 2006-500424 A 2006.1.5

力) 条件で暴露することにより酸素化することができる。ある実施態様では、10,000 mmHg までの  $pO_2$  を有する酸素化エマルジョンは、エマルジョンを酸素ガスに対して 180 psig で 1 時間暴露することにより得ることができる。

【0010】

本発明により、従来の方法より優れる多くの経済的及び技術的利点が提供される。本発明により、非フッ化乳化剤及び従来の混合装置を使用する、FC 含量及び液滴サイズを変動する、安定性の FC エマルジョン、分散剤及びゲルが提供される。本発明の FC 製品の粘弾特性は、低粘度エマルジョン／分散剤から高粘度及び半固形ゲルにまで及ぶ。また、本発明の FC エマルジョンは、多量のガス、例えば酸素及び二酸化炭素を溶解可能である。つまり、開示される FC エマルジョンの製造方法には、従来の混合工程が含まれ、及び 10 更なる濃縮工程が必要とされない。従って、本発明の方法は、早く、単純で及び安価である。単に標準実験装置を利用するのみであるので、実験者の特別な訓練が必要とされない。

本発明の酸素化エマルジョンは、酸素の局所デリバリーが望ましい用途において使用するのに十分適合性である。例えば、それらは、創傷、火傷及び打撲の治療のための局所適用において使用することができる。酸素化エマルジョンは、また、抗生物質、栄養素、水和剤及び最適治療及び治療効果を得るための他の有益な及び治療的物質を含む医薬品へ導入することができる。また、本発明の酸素化エマルジョンは、種々の化粧品、例えばクリーム、軟膏、マスク、剥離物(exfoliate)の数例が挙げられるものの中へ導入することができる。 20

【0011】

本発明の上述した及び他の特徴及びそれらの製造手段は、以下の実施例を図と共に参照することにより、より明らかとなり及び最良に理解されるであろう。これらの図は、本発明の典型的な実施態様を示すのみであり、従って、本発明の範囲を制限するものではない。

図 1 は、本発明のある実施態様に従った酸素デリバリー剤の製造方法の概略を示す。

図 2 は、本発明の実施態様に従って製造された酸素デリバリー剤の概略を示す。

図 3 は、インビトロでのモデルにおける時間の関数としてのブタ皮膚の酸素分圧 ( $pO_2$ ) を示す。

本発明の目的のため、以下の用語は、次のとおり定義される； 30

フルオロカーボンとは、少なくとも 1 つの水素原子がフッ素原子で置換されたフッ化炭化水素である。

ペルフルオロカーボン—実質的にフッ素化された又は完全にフッ素化された材料であり、それは、一般に、周囲温度及び圧力で液体であるが、かならずしもそうとは限らず、及びそれは、ガス、例えば酸素及び二酸化炭素を移送する能力を有する。本願明細書における“実質的にフッ素化された”は、化合物のほとんどの水素原子がフッ素原子により置換されていることを意味し、更なる置換は、材料のガス移送能力を実質的に高めない。このレベルは、少なくとも約 80～90% の水素原子がフッ素原子で置換された場合に達成されるとされる (US-A-4,569,784)。

【0012】

エマルジョン—安定性 (非一体化) 液体粒子又はマイクロ粒子の形態で不混和性液体中に乳化剤を用いて又は用いずに分散された液体からなる系。

連続相—エマルジョンのキャリヤ相、その中において、液体要素は、連続的接触状態にあり、及び互いに分離していない。

分散相—エマルジョンの相、その中において、液体要素は、液体粒子又はマイクロ粒子の形態として互いに別々で分離しているか、又はミセル内に含まれる。

増粘剤—液体混合物に添加された場合に、その粘度を上昇させ又は流れ抵抗性を上昇させる特性を有する化学薬剤。

粘性溶液—約 50 cP より高い粘度を有する溶液、及びそれは、適用される剪断力及び / 又は温度に依存してもしなくてもよい。 50

(10)

JP 2006-500424 A 2006.1.5

ゲル—静止時に固体の振舞いをする半固形物。ゲルは、高い剪断速度で流れ得るが、これは、それらの剪断貧弱特性による。ゲルの粘度は、濃縮注入性液体ゲルからソフトな固体スティックにまで及んでいてもよい。

### 【0013】

液体結晶—界面活性剤の相により分離された水及び油の規則的プレーン(orderl plane)。ある条件下では、油、水及び界面活性剤の組み合わせは、ミセルを形成する代わりに、そのような液体結晶を形成する。液体結晶は、規則的エマルジョンと共存し得る。液体結晶の存在により、エマルジョンの安定性が強化され、これは、液体粒子周囲の“膜(skin)”のカバーの形成、及び連続相にわたる3次元ネットワークの形成による。“膜”カバーにより、液体粒子の一体化が防止される。層状構造は、また、液体粒子間のファン・デル・ワールス力を低減し、一体化を抑制する。3次元ネットワークにより、液体粒子が連続相内を移動する能力が低減される（更なる情報として、“Liquid Crystals and Emulsions” in Emulsions and Solubilization, Shinoda K and Friberg S, Jhon Wiley & Sons, Inc. (1986)及びJansson, P. and Friberg, S.; Molecular Crystals and Liquid Crystals, 34:75 (1976)を参照されたい）。

第1の実施態様において、本発明は、連続フルオロカーボン（FC）不混和性親水性液体相；及び連続相内に液体粒子として懸濁されたFCを含む分散相を含むFCエマルジョンであって、エマルジョンが、更に、乳化剤及び安定化剤を含み、安定化剤により、FC液体粒子が連続相内で移動又は一体化する能力が低減されているFCエマルジョンを提供する。

### 【0014】

本発明のFCエマルジョンの連続FC不混和性親水性液体相は、水性相及び他の水混和性物質、例えばグリセリン、プロピレングリコール、短鎖アルコール及び他の親水性液体を含んでいてもよい。そのような親水性液体は、水と容易に混合し、及び個々に又は連続相との組み合わせで添加することができる。

FCエマルジョンの水不混和性分散相は、FC又はそれらの誘導体からなる。FCは、それらの不活性化学及び高酸素溶解性について選ばれる（水のものより約20倍高い）。実質的には、いずれのFCを使用してもよい。適切なFCとしては、線状、分枝状又は環状フッ化炭化水素、それらの誘導体及び混合物が挙げられるが、これらに限定される訳ではない。ある実施態様においては、FCは、ペルフルオロカーボン（PFC）であってもよい。許容可能なPFCの例としては、 $C_{10}$ ペルフルオロアルカン、ペルフルオロペルヒドロフルオラントレン、ペルフルオロデカリン、ペルフルオロペルヒドロフェナントレン、ビス（ペルフルオロヘキシル）-1, 2-エテン、ペルフルオロ-1, 3-ジメチルシクロヘキサン、ペルフルオロメチルデカリン、ペルフルオロイソプロピルデカリン、ペルフルオロジキシルメタンとペルフルオロジキシルエタンとの混合物、及びペルフルオロペルヒドロフェナントレンとペルフルオロn-ブチルデカリンとの混合物が挙げられるが、これらに限定される訳ではない。

### 【0015】

FCの水素原子は、フッ素に加えて、ハロゲン、例えばBr、Cl又はIにより置換されていてもよい。ある実施態様においては、PFCは、臭化ペルフルオロオクタル又はヨウ化ペルフルオロオクタルである。別の実施態様においては、商業的製品PFC5080（3M製品、St. Paul, MN）を使用する。PFC5080は、主にペルフルオロオクタンを含むペルフルオロカーボンの混合物である。

本発明のFCエマルジョンは、FCを、約2～約90%（wt/wt）、好ましくは約10～約70%（wt/wt）の量で含んでいてもよい。しかしながら、上記の範囲外のFC濃度が、また、使用されてもよい。

FCは、水と不混和性の油状化合物であるので、乳化剤が、典型的には、使用されて、水中FCエマルジョンを製造する。乳化剤は、FCの分散及びエマルジョンの安定化を助長する。FCを分散可能な乳化剤を使用することができる。しかしながら、環境問題から、好ましくは、乳化剤は、非フッ化化合物である。生物医薬及び化粧品適用においては、ま

(11)

JP 2006-506424 A 2006.1.5

た、乳化剤は、好ましくは、生物適合性（非刺激性）であり、及び十分な寿命を有するエマルジョンを生じるべきである。少なくとも6ヶ月、好ましくは1年を越える寿命が、一般には十分であると考えられる。

#### 【0016】

そのような生物適合性の非フッ化化合物の例としては、エチレンオキシドとプロピレンオキシドとのブロックコポリマー、リン脂質、及びソルビタンの脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン誘導体が挙げられるが、これらに限定される訳ではない。ある実施態様においては、エチレンオキシドとプロピレンオキシドとのブロックコポリマーが、平均分子量が7680～9510であり、及び、オキシエチレンの質量%が81%である、エチレンとプロピレンオキシドとのトリブロックコポリマー（ボロキサマー188）又はブルロニック（登録商標）F68（BASF Corporation, Mount Olive, NJ）である。他の実施態様においては、乳化剤は、ポリオキシエチレン20ソルビタンモノステアレート（ポリソルベート60）である。

更に別の実施態様においては、水素化リン脂質が使用される。水素化リン脂質は、水素化ホスファチジルコリン、リゾホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジレイノシトール、ホスファノリピド、ホスファチジン酸及びそれらの混合物からなる群より選ばれ得る。ポリソルベート60及びブルロニック（登録商標）F68のものと類似する親水性・親油性バランス（HLB）又は組み合わせHLB値を有する他の乳化剤が、本発明のFCエマルジョンの製造において使用することが可能であることが期待される。好ましい実施態様においては、水素化リン脂質が、水素化ホスファチジルコリンである。

#### 【0017】

典型的には、乳化剤は、約1～約15%（wt/wt）の範囲内の量で使用する。ある実施態様においては、乳化剤の量は、約3～約7%（wt/wt）の範囲内にある。しかしながら、所望の場合には、より多い量を使用してもよい。

序文において説明したように、従来のFCエマルジョンの安定化は、分散FC液体粒子のサイズを低減することにより及び／又はフルオロカーボン液体粒子を囲み及び表面張力を低減する界面活性剤を選択し、及び液体粒子間の静電及び立体反発力を引き起こさせ、それらの一体化を抑制することによるいずれかにより行われる。

界面活性剤は、疎水性尾領域及び親水性頭領域を有する、通常両親媒性の分子である。しかしながら、FCは、親水性又は脂肪親和性のいずれでもない水不混和性物質である。従って、FC及びFC不混和性親水性液相の間の表面張力は、従来の界面活性剤のみによっては効率的に低減することができない。従って、US-A-6,113,919には、従来の界面活性剤とフッ素親和性／脂肪親和性分子との組み合わせの使用が教示されており、それは、表面張力を低減し及びエマルジョンを安定化することに関連して一緒に作用する。

本発明では、フッ素親和性／脂肪親和性化合物の使用を必要としない別のアプローチをとる。代わりに、本発明においては、FCエマルジョンは、予期せぬことに、分散されたFC液体粒子及びミセルが連続相内を移動する能力を低減することにより安定化される。結果として、FC液体粒子は、互いに組み合わせられず、及びエマルジョンを不安定化しない。本発明の知見によれば、FC液体粒子の移動性は、安定化剤を連続相に添加して、該相の物理的特性を変化させることにより低減することができる。

#### 【0018】

本発明の安定化剤は、FC液体粒子が連続相内を移動する能力を低減する化合物である。安定化剤は、セチルアルコール、ステアリルアルコール、バヘニルアルコール、ステアリン酸グリセリル、ポリオキシエチル化脂肪酸（PEG-75ステアレート）、セチルアルコールのポリエチレングリコールエーテル（セテス-20）、ステアリルアルコールのポリエチレングリコールエーテル（ステアレズ-20）、水素化ホスホチジルコリン及びそれらの混合物からなる群より選ぶことができる。

典型的には、安定化剤の量は、約0.05～約20%（wt/wt）の範囲内にある。好ましくは、安定化剤の量は、約0.5～約5%（wt/wt）の範囲内にある。

(12)

JP 2006-500424 A 2006.1.5

ある実施態様においては、水素化ホスホチジルコリンを、安定化剤及び乳化剤の双方として使用する。

本発明のＦＣ乳化剤は、粘性溶液、液体結晶又はゲルの形態にあってもよい。ある実施態様においては、連続水性相は、更に、エマルジョンの粘度を高めるための増粘剤を含む。好ましくは、増粘剤は、ＦＣエマルジョンの粘度が通常条件下で少なくとも約５０センチポアズとなるような量で添加される。

増粘剤は、請求項２４に記載のＦＣエマルジョンからなる群より選ぶことができ、その中において、増粘剤は、カルボン酸ポリマー、ポリアクリルアミド、ポリサッカライド及びガムからなる群より選ばれる。カルボン酸ポリマーは、スクロース又はペンタエリトリトールのアシルエーテルで架橋された、アクリル酸のホモポリマー（カルボマー）又はスクロース又はペンタエリトリトールのアシルエーテルで架橋された、アクリル酸又はメタクリル酸のモノマー１種又は２種以上と $C_{10-30}$ アルキルアクリレートとのコポリマー（アクリレート/ $C_{10-30}$ アルキルアクリレートクロスポリマー）であってもよい。

【００１９】

ポリサッカライドは、セルロース及びセルロース誘導体であってもよい。ある実施態様においては、ポリサッカライドは、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルヒドロキシエチルセルロース、微結晶性セルロース、セチルヒドロキシエチルセルロース、ヒアルロン酸、キトサン、デキストラン及びそれらの誘導体からなる群より選ばれる。

ガムは、寒天、ゼラチン、グアーガム及びアルギンからなる群より選ばれ得る。

上記に説明したとおり、本発明の予期せぬ発見は、ＦＣ粒子の連続相内の移動性が、低減され得ること、及びＦＣエマルジョンが、安定化剤を連続相に添加することにより安定化され得ることである。従って、本発明の別の態様は、ＦＣエマルジョンの製造方法に関する。その方法は、

(a) ＦＣ不混和性親水性液体及び乳化剤を混合して、第１混合物を形成する工程；

(b) 安定化剤を第１混合物と混合して、第２混合物を形成する工程；及び

(c) ＦＣを第２混合物と混合して、ＦＣの液体粒子をＦＣ不混和性親水性液体中に分散させるための第３混合物を形成し、及び、ＦＣエマルジョンを形成する工程を含む、安定化剤により、液体粒子がＦＣエマルジョンの連続相内を移動する能力が低減されている。

【００２０】

また、本発明の予期せぬ発見は、固形乳化剤を含む加熱成分の機械的攪拌により、連続相内にＦＣ液体粒子の安定サスペンションが形成されることである。上記方法に従って得られるＦＣエマルジョンは、熱的に及び機械的に安定であり、及び極端な条件に付されない限り、その成分相に分離しないであろう。

従って、本発明は、また、ＦＣエマルジョンを製造する他の方法を提供する。その方法は、

(a) ＦＣ不混和性親水性液体及び固形乳化剤の混合を、乳化剤の相転移温度より高く、及び、ＦＣ不混和性親水性液体の沸点より低い温度での攪拌により行う工程；及び

(b) ＦＣを工程(a)の混合物に添加し、及び、高温で攪拌して、ＦＣの液体粒子をＦＣ不混和性親水性液体中に分散させ、及び、ＦＣエマルジョンを形成する工程を含む。

混合及び攪拌は、従来の手段、例えば手による攪拌、エアレーション、プロペラ攪拌、タービン攪拌、コロイドミリング、均質化、高周波又は超音波振動（超音波処理）、マイクロ流動化などにより行うことができる。ある実施態様においては、均質化が使用される。

環境問題から、いずれかの方法において使用する乳化剤は、好ましくは、非フッ化化合物である。乳化剤は、エチレンオキシドとプロピレンオキシドとのブロックコポリマー、リン脂質、及びソルビタンの脂肪酸エステル、のポリオキシエチレン誘導体からなる群より選ばれ得る。ある実施態様においては、エチレンオキシドとプロピレンオキシドとのブロックコポリマーが、平均分子量が７６８０～９５１０であり、及び、オキシエチレンの質

(13)

JP 2006-500424 A 2006.1.5

量%が81%である、エチレンとプロピレンオキシドとのトリブロックコポリマー（ポリキサマー188又はブルロニック（登録商標）F68）である。別の実施態様においては、乳化剤は、ポリオキシエチレン20ソルビタンモノステアレート（ポリソルベート60）である。

#### 【0021】

固形乳化剤が必要な場合には、それが、好ましくは、水素化リン脂質である。水素化リン脂質は、水素化ホスファチジルコリン、リゾホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、ホスファノリピド、ホスファチジン酸及びそれらの混合物からなる群より選ばれ得る。ある実施態様においては、水素化リン脂質は、水素化ホスホチジルコリンである。

典型的には、乳化剤の量は、約1～約15%（wt/wt）の範囲内、好ましくは、約3～約7%（wt/wt）の範囲内にある。

典型的には、高温は、約40～約90℃の範囲内にある。この方法は、更に、得られたエマルジョンを冷却して、粘性溶液又はゲルを得る工程を含んでいてもよい。ある実施態様においては、粘性溶液の粘度は、1～6センチポアズの範囲内にある血清及び血液の粘度より高い。別の実施態様においては、粘度は、少なくとも約50センチポアズである。

別の実施態様においては、FCエマルジョンは、少なくとも約40℃まで冷却する。

FCエマルジョンを製造する上記方法は、更に、FC液体粒子のサイズを低減するための粘性溶液を処理する工程を含んでいてもよい。そのような処理工程は、当該技術分野における当業者に知られる均質化又は他の適切な方法により行うことができる。

#### 【0022】

本発明のFCエマルジョンの意図される使用のタイプに依存して、上記方法の工程（a）は、更に、配合物添加剤を水へ混合することを含んでいてもよい。そのような配合物添加剤は、当該技術分野における当業者によく知られており、及び、増粘剤、防腐剤、保湿剤、皮膚軟化剤、着色剤、pH調整剤、緩衝剤、テクスチャー強化化合物、日焼け防止剤、酸化防止剤、キレート化剤、香料、香味料、加工助剤、及び他の生物活性又は不活性化粧及び医薬成分からなる群より選ばれ得る。

例えば、安定化剤は、セチルアルコール、ステアリルアルコール、ベヘニルアルコール、ステアリン酸グリセリル、ポリオキシエチル化脂肪酸（PEG-75ステアレート）、セチルアルコールのポリエチレングリコールエーテル（セテス-20）、ステアリルアルコールのポリエチレングリコールエーテル（ステアレス-20）、水素化ホスホチジルコリン及びそれらの混合物からなる群より選ばれ得る。安定化剤の量は、約0.05～約20%（wt/wt）の範囲内、好ましくは、約0.5～約5%（wt/wt）の範囲内にあってもよい。ある実施態様においては、安定化剤及び乳化剤の双方が、水素化ホスホチジルコリンである。保湿剤は、それらが添加される材料の水分量を保持し、蒸発を遅延させ及び加湿を強化するために配合物へ添加される物質である。保湿剤は、当該技術分野においてよく知られており、及び、グリセリン、プロピレングリコール、ブチレングリコール、ソルビトール及びその他のものからなる群より選ばれ得る。他の添加剤は、当該技術分野においてよく知られており、及び、チキソトロップ剤、白色化剤及び加工助剤からなる群より選ばれ得る。チキソトロップ剤は、一般に、エマルジョンの流動特性、すなわちレオロジーを変化させるために添加される。

#### 【0023】

本発明の他の態様においては、エマルジョンは、通常の下況下での結果より多くのガス、好ましくは酸素を含むように処理されてもよい。従って、本発明は、ガスをガス消費環境ヘデリバリーするためのガスデリバリー剤を提供する。その剤は、上記FCエマルジョンを含み、その中において、FCエマルジョンは、ガスで飽和されている。ガスが酸素である場合には、本発明のFCエマルジョンにおける酸素濃度は、1気圧でFCエマルジョン1mlあたりの酸素（STP）で少なくとも約0.3mlである。エマルジョン中の酸素分圧、すなわち $p_{O_2}$ は、一般に、これらの実施態様において、760mmHgより高い。

(14)

JP 2006-506424 A 2006.1.5

本発明のガスデリバリー剤は、ガスで過飽和されていてもよい。例えば、ガスが酸素である実施態様においては、エマルジョン中における酸素濃度は、F Cエマルジョン1 mlあたりの酸素 (STP) で少なくとも約1 mlである。他の実施態様においては、エマルジョン中における酸素濃度は、F Cエマルジョン1 mlあたりの酸素 (STP) で少なくとも約2 mlである。エマルジョン中における酸素分圧、すなわち  $pO_2$  は、一般に、これらの実施例において、10, 000 mmHgより高く、及び11, 000 mmHgと同程度又はそれより高くてもよい。

#### 【0024】

本発明は、また、ガスデリバリー剤を製造する方法を提供する。その方法は、

(a) 本発明のF Cエマルジョンを提供する工程；及び

(b) F Cエマルジョンを、該エマルジョンを所定の程度までガス化するのに十分な条件下でガスに暴露する工程を含む。

F Cエマルジョンは、大気圧下で、又は大気圧より高い圧力下でガスに暴露することができる。例えば、ガスが酸素である場合には、エマルジョンは、酸素に対して、エマルジョン中において少なくとも約10, 000 mmHgの  $pO_2$  を達成するのに十分な時間180 psi下で暴露することができる。

ある実施態様においては、図1に記載するように、F Cエマルジョンの成分を加熱して、ミキサー1において混合し、得られたエマルジョンをポンプ2により加圧酸化容器3へポンプする。機械的撹拌をこのユニット中において2傾斜ブレード (dual pitched blade) を用いて行って、酸素に対する急速な平衡を確実なものとして、酸素デリバリー剤を生成する。最後に、酸化容器3の内部圧により、ボトリング用充填ステーション4へ酸素デリバリー剤を移動させる。

#### 【0025】

本発明の酸素デリバリー剤は酸素を高濃度で皮膚組織にデリバリー可能であるため、それには、多くの生物医薬及び化粧品用途がある。例えば、それは、創傷、火傷及び打撲の治療のための局所適用に用いることができる。酸素デリバリー剤は、また、抗生物質、栄養素、水和剤及び最適治療及び治療効果を得るための他の有益な及び治療的物質を含む医薬品へ導入することができる。酸素デリバリー剤は、皮膚に直接的に適用することができる、又は皮膚へ適用するためのドレッシング (dressing) へ導入することができる。そのようなドレッシングの例としては、ガーゼ、バンデージ及び皮膚と接触して酸素デリバリー剤を保持するのに適する他の材料が挙げられるが、これらに限定される訳ではない。閉塞的創傷ドレッシングの適用により、周囲環境への酸素の拡散性移送が抑制され、及び治療部位への酸素の最大移送が確実なものとなるであろう。

酸素デリバリー剤は、また、種々の化粧品、例えばクリーム、軟膏、マスク、剥離物の数例が挙げられるものの中へ導入することができる。ある実施態様においては、本発明の酸素デリバリー剤は、酸素を化粧適用において無傷の皮膚へデリバリーして、皮膚のテクスチャー及び調子を改善することができる。例えば、酸素デリバリー剤は、皮膚ケアクリーム又は化粧マスク中へ導入することができる。そのような製品は、オフィスで又は消費者が自宅で熟練した皮膚ケアで適用可能である。

#### 【0026】

本発明のF Cエマルジョン又はガスデリバリー剤は、好ましくは、圧力下に分配ボトル中に貯蔵されて、F Cエマルジョン中の可溶化ガス及び加圧ガスの間の相平衡を維持し、及びガスの分離 (dissolution) 及びエマルジョンからの漏れを防止する。ガスが酸素である場合には、酸素ガスは、また、そのようなデリバリー系においてビシクルプロペラント (propellant)、又は間接的プロペラント、例えば、分配ボトルないにおけるバリアの外側へ適用される他のガス、例えば窒素として機能する。

好ましくは、ガスデリバリー剤を保持する加圧容器は、最小で、等しく溶解されたガス分圧に等しいか又はそれより高いままである内部圧を保持すべきである。また、好ましい実施態様においては、加圧容器は、ガスデリバリー剤の十分な分散を可能にする (全体的

(15)

JP 2006-500424 A 2006.1.5

な分散充填質量の95%より高い)。

以下の実施例は、本発明を説明することを意図するものであって、本発明の範囲を制限するものではない。そのような実施例は、使用可能なものの典型例であるが、当該技術分野における当業者に知られる他の手段を代わりに用いてもよい。確かに、当該技術分野における当業者は、過度の努力なしに、本願明細書における教示に基づいて、更なる実施態様を容易に想到及び作り出すことが可能である。

10

【0027】

実施例

実施例 1:

F C エマルジョンの製造	
成分	% (w t / w t)
A 水	4.2
B グリセリン	1.2
C 水素化リン脂質	4.5
D セチルアルコール	0.6
E ステアリルアルコール	0.6
F ポリソルベート 60	0.5
G ベルフルオロデカリン	89.5
H トコフェリルアセテート	0.4

20

AをBと混合した。混合物を反応容器中において攪拌を伴って70℃に加熱した。温度が70℃に達した時に、Cを混合物に70℃で攪拌を伴って添加した。オーバーヘッド攪拌機を用いてこの工程を行った。Cを混合物中に均質に分散した後、D、E及びFを連続的な攪拌を伴って添加した。上記成分の全てが均質に分散された時に、Gを、ゆっくりと、制御された速度で、攪拌を伴って添加した。全てのGを添加した時に、Hを、温度を70℃に保持しながら添加した。混合物を、ゆっくりと、室温まで冷却した。あるいは冷却前に、混合物を均質化に付し、及び次いで、ゆっくりと、室温まで冷却した。

30

【0028】

実施例 2:

(16)

JP 2006-500424 A 2006.1.5

代替F Cエマルジョンの製造	
成分	% (w t / w t)
A 水	42.5
B プロピレングリコール	3.0
C 水素化リン脂質	4.4
D セチルアルコール	0.3
E ステアシルアルコール	0.3
F ポリソルベート60	0.2
G ステアリン酸グリセリル、PEG-75ステアレート、セテス-20、ステアレス-20(Emulium Delta, Gattefosse, France)	0.8
H ベルフルオロデカリン	2.0
I トコフェリルアセテート	0.5
J ジメチコン(Dimethicone)	0.7
K ベンジルアルコール	0.4
L メチルパラベン	0.1
M プロピルパラベン	0.05
N ヒアルロン酸	1

10

20

## 【0029】

AをBと混合した。混合物を反応容器中において撹拌を伴って70℃に加熱した。温度が70℃に達した時に、Cを混合物に70℃で撹拌を伴って添加した。オーバーヘッド撹拌機を用いてこの工程を行った。Cを混合物中に均質に分散した後、D、E、F及びGを連続的な撹拌を伴って添加した。上記成分の全てが均質に分散された時に、Hを、ゆっくりと、制御された速度で、撹拌を伴って添加した。全てのHを添加した時に、I及びJを、温度を70℃に保持しながら添加した。混合物を、ゆっくりと、室温まで冷却した。混合物を冷却しながら、K、L、M及びNを添加した。あるいは冷却前に、混合物を均質化に付し、及び次いで、ゆっくりと、室温まで冷却した。

## 【0030】

30

## 実施例3：

代替F Cエマルジョンの製造	
成分	% (w t / w t)
A 水	48
B プロピレングリコール	3.4
C 水素化リン脂質	4
D セチルアルコール	0.4
E ステアシルアルコール	0.4
F ポリソルベート60	0.3
G ステアリン酸グリセリル、PEG-75ステアレート、セテス-20、ステアレス-20(Emulium Delta, Gattefosse, France)	1
H ベルフルオロデカリン	1.0
I トコフェリルアセテート	0.8
J ジメチコン	0.5
K ベンジルアルコール	0.4
L メチルパラベン	0.1
M プロピルパラベン	0.05

40

50

(17)

JP 2006-500424 A 2006.1.5

## 【0031】

AをBと混合した。混合物を反応容器中において攪拌を伴って70℃に加熱した。温度が70℃に達した時に、Cを混合物に70℃で攪拌を伴って添加した。オーバーヘッド攪拌機を用いてこの工程を行った。Cを混合物中に均質に分散した後、D、E、F及びGを連続的な攪拌を伴って添加した。上記成分の全てが均質に分散された時に、Hを、ゆっくりと、制御された速度で、攪拌を伴って添加した。全てのHを添加した時に、I及びJを、温度を70℃に保持しながら添加した。混合物を、ゆっくりと、室温まで冷却した。混合物を冷却しながら、K、L及びMを添加した。あるいは冷却前に、混合物を均質化に付し、及び次いで、ゆっくりと、室温まで冷却した。

## 【0032】

19

実施例4：酸素デリバリー剤の製造

実施例1～3のいずれか1項に従って製造したFCエマルジョンを、180psiの酸素で、加圧ミキサー中において、90分間で充填した。得られた酸素デリバリー剤を、FC1mlあたりでの酸素(STP)で約1.8mlを含む、加圧キャニスター中において包装した。酸素デリバリー剤の略図を図2に示す。

実施例5：新鮮な採取ブタ皮膚組織における酸素移動

温度目盛り付きニードル酸素測定装置( $\text{FO}_2\text{TON}$ , Measuring System, Ocean Optics, Inc.)を使用して、ベンチ上において約1mm厚のブタ皮膚片に浸透した組織酸素レベルを測定した。 20

新鮮な採取ブタ皮膚を、薄片にカットして、約1mm厚で、無傷表皮を残すものとした。実施例2の酸素デリバリー剤を、2つの皮膚片(サンプル1及びサンプル2)の外面へ適用した一方、直接接触 $\text{pO}_2$ プローブを反対側へ適用した。

図3は、約90分間におたる時間の関数としてのブタ皮膚の酸素分圧( $\text{pO}_2$ )を示す。連続的測定により、約200mmHgまでの経皮酸素レベルの上昇が30分を越えて生じ、及び少なくとも1時間維持された。しかしながら、一般に酸素吸収/交換を遅延させる皮膚の食肉処理(ブランディング)のために、より優秀な酸素移送が、新鮮な皮膚片において期待される。

## 【図面の簡単な説明】

30

## 【0033】

【図1】 本発明の実施態様に従った酸素デリバリー剤の製造方法の概略を示す

【図2】 本発明の実施態様に従って製造された酸素デリバリー剤の略図を示す。

【図3】 インビトロでのモデルにおける時間の関数としてのブタ皮膚の酸素分圧( $\text{pO}_2$ )を示す。

(18)

JP 2006-500424 A 2006.1.5

【図 1】

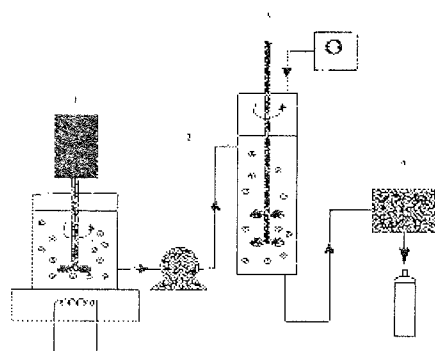


Figure 1

【図 2】

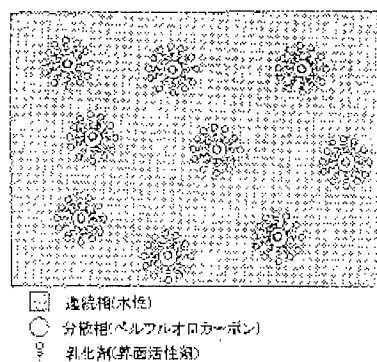


Figure 2

【図 3】

新鮮な保蔵ブタ皮脂肪組織 1mm 厚サンプルの薄片及び  
無菌変位における酸素移動

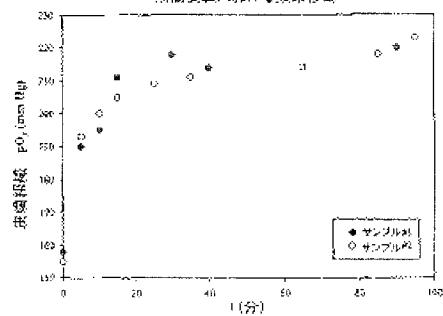


Figure 3